THE RECOVERY KERNEL

Neuroznanstvena referentna serija.

ΔFosB

MOLEKULA NAVIKE

Mehanizam, genetika, testiranje i vrijeme uklanjanja — Drugo izdanje.

⚠ RESURS ZA SMANJENJE ŠTETE I EDUKACIJU – NIJE MEDICINSKI SAVJET NI SAVJET ZA GENETSKO TESTIRANJE.

Krizna situacija: nazovite 124 ili pošaljite tekst poruku na 080 05 03 05.

Napomena prije početka.

Ovo je drugo izdanje ovog vodiča, prošireno sa preciznijim molekularnim mehanizmom, stvarnom eksperimentalnom genetikom koja stoji iza stabilnosti ΔFosB (za razliku od komercijalnih genetskih panela koje većina ljudi može testirati), odeljkom o tome šta testiranje DNA i epigenetike trenutno može i ne može da vam kaže, i dva pitanja koja se stalno pojavljuju u zajednicama za oporavak: zašto se čini da upotreba više različitih supstanci otežava povratak u normalno stanje, i zašto se povratak u stanje zavisnosti nakon namjerne pauze često dešava u punoj snazi gotovo odmah.

Iste pravila kao u prvom izdanju i dalje važe: ΔFosB nikada nije izmjerena direktno u živom ljudskom mozgu. Sve o njegovom akumuliranju i propadanju potiče iz studija na glodarima, eksperimenata s genetskom manipulacijom pomoću virusnih vektora i nekoliko studija ljudskog tkiva nakon smrti. Vremenski okvir za ljude ovdje su ekstrapolacije, jasno označene kao takve. Kada je ovo izdanje sigurnije od prethodnog, to je zato što je osnovna znanost zaista specifičnija, a ne zato što je neizvjesnost nestala.

Ključni dokazi.

Isti nivoi dokaza koji se koriste u cijelom zborniku Recovery Kernel-a primjenjuju se i ovdje:

- USTALJENO — snažni, ponovljeni, konsenzusni dokazi (obično konsenzus modela na životinjama za ΔFosB, a za ljude navedeno kada je to slučaj).
- VJERODOBNO — dosljedni mehanistički ili posmatrački podaci koji ukazuju na isti pravac.
- EMERGENTNO – vjerovatno, u ranoj fazi, još uvijek nema konsenzusa.
- ISKUSTVO AUTORA/SISTEMA — obrazac koji se koristi u sintezi ovog okvira; tretirajte ga kao hipotezu, a ne kao činjenicu.
- KONTROVERZNO/MEŠOVITO — aktivna neslaganja u literaturi.
- NE JE USPOSTAVLJENO — uključeno jer ljudi pitaju, ali još uvijek nema dovoljno dokaza.

1. Šta je zapravo ΔFosB — mehanizam, u potpunosti.

[USPOSTAVLJENO] (modeli na životinjama; ovaj specifični put je dobro karakteriziran u literaturi o neuroznanosti ovisnosti, povezanoj s grupom Erica Nestlera).

ΔFosB je skraćena varijanta gena FOSB, i djeluje kao transkripcijski faktor – protein koji uključuje ili isključuje druge gene – koncentriran u nucleus accumbensu, dorsalom strijatumu i hippocampalnom dentatnom girusu. Razlog zašto se akumulira umjesto da se resetira nakon svake ekspozicije, leži u dva uzastopna biokemijska događaja:

- Splicing uklanja izlazna vrata. Pod ponovljenom stimulacijom, signalni lanac (koji prolazi kroz aktivaciju dopaminskog receptora D1, put Activin/ALK4 i kompleks proteina SMAD3–PCBP1) uzrokuje da se pre-mRNA FOSB splajšuje drugačije nego što bi se normalno splajšao. Rezultajući protein ΔFosB nema C-terminalni region koji se koristi za brzo razgradnju proteina FosB putem sistema ubikvitin-proteazoma. Bez tog regiona, ΔFosB traje duže od svog roditeljskog proteina, ali je i dalje umjereno podložan razgradnji u ovoj fazi.
- Fosforilacija blokira proces. Casein Kinaza 2 (CK2), enzim koji je stalno aktivan u neuronima, dodaje fosfatnu grupu specifičnom reziduu – Serinu 27 – blizu prednjeg kraja proteina ΔFosB. Ovo mijenja oblik proteina dovoljno da ga zaštiti od svih ostalih puteva koji bi ga inače razgradili. Ova fosforilirana forma je stabilni izoform od 35–37 kDa koji se akumulira ponovljenom izloženošću drogi i koji ostaje dugo nakon što bi jedinstvena izloženost bila eliminisana.

Tabela izoforma ispod objašnjava praktičnu razliku koju to predstavlja.

Izomorf.	Približna masa.	Šta ovo čini takvim?	Put degradacije.	Ustrajnost.
Puni dužinski FosB.	~50 kDa	Zadržava oba C-terminalna degronska domena.	Direktno ciljanje C-terminalnih degrona putem ubikvitin-proteazomnog sistema.	Prolazno — sati.
Ne-fosforilirani ΔFosB.	~33 kDa	Alternativno spajanje na granici eksona-4/introna-4 uklanja C-terminalne degrone, ali Ser27 ostaje nezaštićen.	Proteozomalna degradacija putem izloženog N-terminalnog regiona.	Umereno — od nekoliko sati do otprilike jednog dana.
FosB fosforiliran ("stabilan").	~35–37 kDa	Casein kinaza 2 (CK2) fosforilira Ser27, što mijenja oblik proteina dovoljno da blokira preostale puteve degradacije.	Otporan na uklanjanje putem proteazoma, dok je fosforiliran.	Persistentan – akumulira se tokom nedjelja ponovljene izloženosti i može se otkriti nekoliko nedjelja do otprilike dva mjeseca nakon što prestane izloženost, prema studijama na glodarima.

Ukratko: ΔFosB se ne akumulira jer se stalno proizvodi više njega — transkripcija mRNA zapravo prilično brzo opada nakon što prestane izloženost lijeku. On se akumulira jer, nakon što je fosforiliran, prestaje biti uklanjan normalnom brzinom. Opstanak, na molekularnom nivou, u velikoj mjeri je priča o čekanju da proteini koji su specifično dizajnirani da otporni na brzo uklanjanje, nestanu.

2. Indukcija ΔFosB u okviru liste supstanci za Recovery Kernel.

"Relativna indukcija" mjeri dopaminergičku snagu, brzinu početka djelovanja i tipičnu frekvenciju ponovne doze - tri varijable s kojima se, prema istraživanjima na životinjama, dosljedno povezuje količina akumuliranog ΔFosB proteina.

Substanca / ponašanje	Primarni mehanizam koji utiče na ΔFosB.	Relativna indukcija.	Dokaz.
Alkohol.	Ponavljajući porasti GABA/glutamata i dopamina uslijed upotrebe u navikama prekomjerne doze.	Umereno-visoko (zavisno od doze/načina primene).	USPOSTAVLJEN (životinja)
Kokain.	Direktna blokada DAT; veliki, brzi porasti dopamina.	Visoko.	USPOSTAVLJEN (životinja)
Kokain.	Isti mehanizam kao kod kokaina, uziman pušenjem, sa djelovanjem u oko 8 sekundi.	Vrlo visoka — najbrži početak djelovanja uzrokuje najbrži indukcijski proces.	USPOSTAVLJEN (životinja)
Metamfetamin.	DAT/NET reverzija — oslobađanje dopamina, a ne samo blokada reapsorpcije.	Vrlo visoko.	USPOSTAVLJEN (životinja)
MDMA	Velika količina serotonina + umjerena količina dopamina.	Umerena (serotonergička neurotoksičnost ograničava frekvenciju ponovne doze).	VJERODOBNO
Nikotin.	Desenzitivacija nikotinskih receptora koja dovodi do učestalog ponovnog uzimanja (10-20 puta dnevno).	Visoka frekvencija kompenzira nisku učinkovitost po dozi.	USPOSTAVLJEN (životinja)
Heroin / opioidi na recept	Aktivacija mu-opioidnih receptora inhibira dopaminske neurone u ventralnom tektalnom području (VTA).	Umereno – Visoko	USPOSTAVLJEN (životinja)
Fentanil.	Isti put kao kod heroina, mnogo veća učinkovitost i brži početak djelovanja.	Visoko.	VJERODOBNO
Benzodiazepini.	Poboljšanje funkcije GABA-A; indirektno smanjenje inhibicije dopamina.	Niska – Umjerena	NASTUPAJUĆI
Kanabis (THC)	Aktivacija CB1 receptora inhibira dopaminske neurone u ventralnom tektalnom području (VTA).	Niska – Umjerena	NASTUPAJUĆI
Ketamin.	NMDA antagonizam; dopaminergički	Niska –	NASTUPAJUĆI

Substanca / ponašanje	Primarni mehanizam koji utiče na ΔFosB.	Relativna indukcija.	Dokaz.
	efekti su manje izravni nego kod stimulansa.	Umjerena	
GHB	GABA-B agonizam; dopamin efekti indirektni i bifazni.	Niska – Umjerena	NASTAJUĆI
Kratom.	Mješovita djelovanje kao djelomični agonisti mu-opioida pri višim dozama.	Niska – umjerena (ovisno o dozi).	NASTUPAJUĆI
Mefedron (4-MMC)	Kombinirani inhibitor za DAT/NET/SERT, sličan kokainu, ali s kraćim djelovanjem.	Visoka – kratak poluživot uzrokuje učestalo ponovno doziranje.	NASTUPAJUĆI
Methedrona (bk-PMMA / 4-MeO-metkatinon)	Strukturalno slično mefedronu; snažan inhibitor SERT-a sa slabijom aktivnošću na DAT.	Umerena do visoka – ima manji dopaminergički efekat od mefedrona, ali frekvencija ponovnog uzimanja je slična.	ISKUSTVO KORISNIKA/SISTEMA – zaključeno na osnovu klase katinona, bez posebnih studija.
Kocke / igrice / ostali ponašanja koja stvaraju zavisnost.	Isti nagradni sistem, aktiviran varijabilnim rasporedom nagrađivanja, a ne molekulom.	Umerena do visoka aktivnost, uz čestu interakciju.	ESTABLISHED (animal, natural-reward paradigms)
Hiperkalorična hrana / šećer.	Intermitentno prejedanje hranom bogatom šećerom/masnoćama pokazuje isti obrazac promjene proteina ΔFosB u području accumbens, kao što se vidi u studijama o drogama.	Umjeren.	VJERODOBNO

Methedrona nikada nije bila predmet posebne studije ΔFosB; njena prisutnost je zaključena na osnovu njene klasifikacije kao katinona, a ne na osnovu direktnih dokaza.

3. Rokovi za obradu – Šta podaci zapravo pokazuju.

Vrijeme potrebno za promjenu ΔFosB nikada nije direktno izmjereno kod živih osoba. Svako navedeno trajanje potiče se iz tkiva mozga životinja ili malog broja studija na ljudima nakon smrti. Smatrajte ovo kao mapu osnovne biologije, a ne kao osobni brojač vremena.

Faza.	Šta se dešava na molekularnom nivou?	Približna trajanje.	Dokazi.
Oštar porast.	Ne-fosforilirani ΔFosB se pojavljuje nakon jedne ekspozicije; kratkotrajni, uglavnom uklonjen.	Od nekoliko sati do otprilike jednog dana.	USPOSTAVLJEN (životinja)

Faza.	Šta se dešava na molekularnom nivou?	Približna trajanje.	Dokazi.
Stabilizacija.	Ponavljano izlaganje proizvodi ΔFosB, fosforiliran putem CK2, bez degrona, koji je otporan na proteozomalnu degradaciju i ostaje prisutan.	Razvija se tokom dana ili nedjelja ponovljenom upotrebom.	USPOSTAVLJEN (životinja)
Maksimalna akumulacija.	Kontinuirana, ponavljajuća izloženost dovodi do toga da se stabilna količina povećava brže nego što se smanjuje.	Oko 2–4+ sedmice kontinuirane i ponavljajuće upotrebe; uticaj se povećava sa dozom/фреквенцијом.	VJERODOBNO (zavisno od vrste životinje i doze).
Zaustavljanje djelovanja mRNA nakon posljednje upotrebe.	Novi FOSB se smanjuje u roku od otprilike jednog dana nakon prestanka terapije - ne proizvodi se više novih proteina.	~24–48 sati	VJERODOBNO (životinja)
Smanjenje količine proteina.	Pre-postojna stabilna ΔFosB se polako razgrađuje u nucleus accumbensu i striatumu, uprkos tome što je transkripcija prestala.	Nedelje do nekoliko meseci u studijama na glodarima; detektovano u ljudskom postmortem tkivu nekoliko dana nakon smrti, što odražava stvarnu strukturnu stabilnost.	VJERODOBNO (životinja + ograničena obdukcija na ljudima nakon smrti)
Strukturna / hromatin stabilnost.	Promjene u gustini dendritskih spina i remodeliranje kromatina (vidi odjeljak 4) traju duže od samog proteina.	Može se protegnuti mjeseci nakon što se zabilježi mjerljiva promjena u proteinu FosB u životinjskim modelima.	NASTUPAJUĆI

Praktična primjena: najveći pad proteina ΔFosB se vjerovatno događa u prvim tjednima nakon prestanka uzimanja supstance. Ali – i ovo je dio koji većina objašnjenja izostavlja – uklanjanje proteina nije isto kao resetovanje mreže. Ta razlika je tema sljedećeg odjeljka, i ona je važnija od gotovo svega u ovom vodiču.

4. Hromatin koji nadživljava protein.

[USPOSTAVLJENO] (životinjski modeli)

Dok je aktivan, ΔFosB ne samo da se nalazi u jezgru, već privlači mehanizme za remodeliranje hromatina do specifičnih gena, a ti mehanizmi ostavljaju tragove koji traju i nakon što ΔFosB prestane biti aktivan.

- Na genima koje potiskuje – kao što je c-fos – ΔFosB se veže za AP-1 lokuse na promotoru i privlači Histon Deacetilazu 1 (HDAC1). HDAC1 uklanja acetilne grupe sa susjednih histonskih repova (H3K9), čime se ta regija DNA komprimira u

heterohromatin. Gen postaje teže aktivirati – što je vrsta desenzitivacije koja traje i nakon što je protein ΔFosB nestao.

- Na genima, on aktivira – uključujući CDK5, podjedinicu AMPA receptora GluA2 (GRIA2) i ARC – ΔFosB regrutira BRG1, osnovnu motornu podjedinicu kompleksa za remodeliranje hromatina SWI/SNF. BRG1 otvara hromatin na ovim lokacijama, a kao rezultat toga dolazi do mjerljivo povećane gustine dendritnih spina na neuronima u nagradnom krugu.

Ovo je mehaničko objašnjenje za nešto što ljudi u oporavku već znaju iskustveno: navika nije "pređena" samo zato što je akutna želja nestala i što je protein koji je pokretao tu želju, u principu, razgrađen. Krug je fizički preuređen — više dendritičnih izraslina, drugačija ekspresija receptora, drugačiji hromatinski pejzaž na određenim genima — i ta preuređenja su sporiji, dugoročni dijelovi "vratiti se u normalu". To je također direktno objašnjenje za odjeljke 8 i 10 u nastavku.

5. Stabilizatori — Šta ostaje stabilno, a šta skače.

Sve u odjeljku 2 utiče na akumulaciju ΔFosB putem pulsirajućih signala – nagli porast i pad aktivacije receptora, koji se ponavljaju. "Stabilizatori", u smislu koji se ovdje koristi, su lijekovi i nutritivni kofaktori koji ili izbjegavaju taj obrazac "vrh-udubina" po dizajnu, ili podržavaju okolno biokemijsko okruženje bez direktnog uticaja na put indukcije. Ni jedna od ovih kategorija ne može obrnuti postojeću akumulaciju ΔFosB – ništa u ovom vodiču to ne čini brže od vremena. Ono što oni mogu vjerovatno učiniti je da spriječe daljnju akumulaciju, ili da spriječe da susjedni sistemi (sinteza dopamina/GABA, funkcija enzima zavisna od metilacije) budu dodatni izvor stresa tokom oporavka.

Psihijatrijski lijekovi — Šta se preklapa sa putanjom ΔFosB, a šta ne.

Neki psihijatrijski lijekovi zaista dijele literalne receptorske mehanizme sa supstancama u tabeli u odjeljku 2, i iskrena je odgovor da je riječ o spektru, a ne o jednostavnom "da" ili "ne".

Klasa lijekova.	Isti mehanizam kao.	Relevancija FosB.	Dokazi.
Antipsihotici (posebno prve generacije blokatora D2 receptora, npr. haloperidol).	Nije supstanca iz sekcije 2, ali hronična blokada D2 receptora izaziva vlastite adaptacije u strijumu.	Kronična terapija indukuje stabilne komplekse AP-1 slične ΔFosB u strijatumu u studijama na glodarima — što je mehanistički povezano sa razvojem tardivne diskinezije, odvojene, ali srodne, dugoročne adaptacije.	VJERODOBNO (životinja)
Stimulansi (metilfenidat, soli amfetamina).	Isti DAT/NET mehanizam kao kod ilegalne metamfetamina (odjeljak 2).	Mehanistički vjerovatno induktor – ali terapijske doze (stalne, često u formi za produženo oslobađanje, jednom dnevno) izbjegavaju oštre pulsirajuće vrhove koji, čini se, najviše utiču na indukciju. Stvarni rizik je vjerovatno mnogo manji nego kod upotrebe u ilegalnim uslovima, ali nije nula.	EMERGENTNO - zajednički mehanizam, stepen nejasna.
Terapija opioidnim agonistima (metadon, buprenorfin).	Isti mu-opioidni receptor kao i heroin (odjeljak 2).	Doslovno kliničko značenje termina "stabilizator" je: dugačak period polueliminacije i doziranje usmjereno na postizanje stabilne koncentracije u organizmu, specifično dizajnirano da izbjegne oscilacije između maksimalne i minimalne koncentracije koje se	VJERODOBNO — utemeljeno na mehanizmima i klinički dokazano.

Klasa lijekova.	Isti mehanizam kao.	Relevancija FosB.	Dokazi.
		smatra da potiču jaku indukciju. Ovo je jedan od ključnih razloga zašto se OAT (opioid agonist therapy) smatra priznatom, dokazano efikasnom strategijom stabilizacije, a ne nastavkom adiktivnog procesa.	
Benzodiazepini (propisani, dugotrajna upotreba).	Isti GABA-A mehanizam označen kao nizak-umjeren u odjeljku 2.	Kronična upotreba uzrokuje stvarnu fizičku zavisnost i teške simptome prekida – ali ovo se klasično objašnjava smanjenjem/tolerancijom GABA-A receptora, a ne specifičnom akumulacijom ΔFosB.	NASTUPAJUĆI
SSRIs / SNRIs	Nije supstanca iz sekcije 2 – inhibicija reuptake serotonina/noradrenalina.	Hronična terapija antidepresivima zaista indukuje ΔFosB u studijama na životinjama – ali u hipokampu i frontalnom korteksu, a ne u nucleus accumbensu, u putu koji se smatra da podržava terapeutsku neuroplastičnost. Vjerovatno je bliži "zaštitnom" putu indukovanom vježbom (odjeljak 12) nego putu povezanom sa zavisnošću. Postoji stvarni sindrom prekida terapije, ali putem mehanizama adaptacije receptora koji nisu povezani sa ΔFosB u nucleus accumbensu.	EMERGENTNO (indukcija); UTVRĐENO (postoji sindrom prekida, različan mehanizam)

Nijedan od ovih razloga ne bi trebao biti razlog za prekid potrebnog psihijatrijskog lijeka, a ovo nije medicinski savjet za to. Antipsihotici, stimulansi, opioidna agonistska terapija, benzodiazepini i antidepresivi svi nose stvarne, nezavisno dokumentirane rizike od prekida – neki od njih su medicinski ozbiljni – koji postoje bez obzira na to je li ΔFosB dio slike. Svaka promjena u režimu psihijatrijskih lijekova treba da se vrši uz konsultaciju sa liječnikom koji ga propisuje, na isti način kao što se u ovom vodiču naglašava da je prekid alkohola ili benzodiazepina naglo medicinska odluka, a ne stvar voljne snage.

Nutrijentni kofaktori.

Nijedan od tri nutrijenta navedena u nastavku nije bio ispitan u direktnoj vezi sa ΔFosB. Svaki od njih ima ulogu koja je dokumentirana i odvojena u biokemijskom okruženju na kojem se zasniva ovaj vodič – u sintezi dopamina/GABA i u adekvatnoj količini kofaktora MTHFR/MAOA (odjeljak 6, nivo 4) – bez da je dokazano da stabilizira ΔFosB.

Nutrijent.	Uspostavljena uloga.	Plaustibilna veza sa ΔFosB.
P5P (Piridoksal-5'-fosfat — aktivni B6)	Obavezni kofaktor za AADC (enzim koji pretvara L-DOPA u dopamin i 5-HTP u serotonin) i za glutamat dekarboksilazu (enzim koji proizvodi GABA). Status vitamina B6 je zapravo ključan za brzinu sinteze dopamina i GABA.	Veća sposobnost sinteze dopamina bi mogla, s razumnom vjerovatnoćom, značiti više sirovih signala koji aktiviraju D1/PKA/CREB kaskadu koja pokreće transkripciju FOSB (odjeljak 6, nivo 3) – to je zaključak zasnovan na stvarnoj biohemiji, a ne na izmjerenom efektu. [NOVO, indirektno]
R5P (Riboflavin-5'-	Kofaktor za flavoproteinske enzime,	Dva koraka udaljena od ΔFosB — status

Nutrijent.	Uspostavljena uloga.	Plaustibilna veza sa ΔFosB.
fosfat — aktivni B2 / FMN)	uključujući MTHFR (posebno relevantno za nosioce varijante C677T, čija je enzima termolabilnija i ovisna o FAD-u) i MAOA.	riboflavina utiče na to koliko dobro funkcionišu geni MTHFR i MAOA, a ti geni već imaju samo posrednu, prethodnu važnost za ΔFosB (Odjeljak 6, Tier 4). [NOVO, indirektno]
Kalcijum glicinat.	Osigurava glicin (inhibitorni neurotransmiter i obavezni ko-agonista NMDA receptora). Ulazak kalcija kroz NMDA i naponsko-aktivirane kanale aktivira CaMKII.	CaMKII je druga vrsta kinaze od CK2, koja zapravo fosforilira Ser27 na ΔFosB proteinu (odjeljak 1) i koja je stalno aktivna, a ne primarno aktivirana kalcijem. Nema pouzdanih dokaza koji povezuju ovo sa stabilnošću ΔFosB proteina. [NIJE USPOSTAVLJENO]

Praktični okvir: ovi suplementi podržavaju opću neurohemijsku funkciju, bez obzira na to gdje se osoba nalazi u fazama ΔFosB, kako je opisano u odjeljku 3. To nije zato što je dokazano da utiču na tu fazu, već zato što dopamin, GABA i enzimi zavisni od metilacije imaju svoje vlastite važnosti, bez obzira na prethodnu upotrebu supstanci.

6. Genetika i eliminacija — Četiri nivoa dokaza.

Genetika uklanjanja ΔFosB se može podijeliti u četiri nivoa, od najjašćih do najslabijih dokaza. Važno je u kojem nivou se nalazi neka tvrdnja, jer najjači dokazi se odnose na mutacije koje ljudi prirodno ne nose i za koje ne postoje komercijalni testovi, dok se geni za koje ljudi mogu uraditi testiranje nalaze mnogo dalje od mehanizma.

Nivo 1 — Direktne, inženjerske mutacije u samom genu FOSB.

Ovo je najjači dokaz u cijeloj oblasti, a dolazi od viralne vektorske genske terapije direktno u nucleus accumbens kod glodara – a ne od prirodnih ljudskih varijacija.

Varijanta.	Šta radi.	Utjecaj na eliminaciju.	Dokazi.
FOSB Ser27Ala (S27A)	Mutacija koja zamjenjuje serin za alanin na poziciji 27 – CK2 fizički ne može fosforilirati alanin.	Potpuno sprječava stabilizirajuću fosforilaciju; u studijama s virusnim vektorima koje su isporučile ovaj mutant u nucleus accumbens, uklanjanje ΔFosB-a se dramatično ubrzava, a dugoročna bihevioralna senzibilizacija se smanjuje.	USPOSTAVLJEN (životinja, umjetno stvoren)
FOSB Ser27Glu (S27E) — fosfomimetik.	Zamjenom serina glutaminskom kiselinom, koja imitira negativni naboj koji bi fosfatna grupa dodala, protein se ponaša kao da je trajno fosforiliran.	Reprodukuje stabilnu konformaciju bez potrebe za enzimom CK2; zadržava produženu stabilnost i trajne promjene u ponašanju.	USTALJEN (životinja, umjetno stvoren)
FOSB ekson-4/intron-4 varijante spajajućih mjesta.	Prekinite vezu između PCBP1 i SMAD3 koja usmjerava alternativno spajanje.	Pomeranje proizvodnje transkripata vraća se ka punoj dužini proteina FosB koji zadržava degron, a koji se brzo uklanja — manje stabilna varijanta ΔFosB se rijetko proizvodi.	VJERODOBNO (životinja)

Tier 2 — Geni koji djeluju na daljinu u modifikacijskom mehanizmu.

Ovi geni kodiraju enzime i proteine kompleksa za spajanje koji djeluju na ΔFosB. Prirodna ljudska varijacija u ovim genima vjerovatno ima značaja, ali nije direktno testirana u odnosu na nivoe ΔFosB kod ljudi - već je samo zaključena na osnovu mehanizma.

Gen.	Funkcija.	Utjecaj na eliminaciju.	Dokazi.
CSNK2A1 / CSNK2B (katalitičke i regulatorske podjedinice CK2).	Kodiranje kinaze koja fosforilira ΔFosB na Ser27.	Smanjena aktivnost CK2 ostavlja ΔFosB u svom nefosforiliranom, osjetljivijem stanju – što vjerojatno dovodi do brže eliminacije.	VJERODOBNO (životinjsko, mehaničko)
PCBP1 / SMAD3	Formiranje nuklearnog kompleksa koji upravlja alternativnim spajkanjem koje u početku proizvodi ΔFosB.	Varijante koje uzrokuju gubitak funkcije mijenjaju izlaz transkripta prema punoj verziji FosB, što smanjuje količinu stabilne ΔFosB koja se formira.	VJERODOBNO (životinjsko, mehaničko)
ACVR1B (receptor ALK4)	Receptor koji se nalazi "uzvodno" od kompleksa spajanja SMAD3/PCBP1 i koji se aktivira "nizvodno" od signalizacije dopamina D1.	Oštećeno signaliziranje smanjuje promjenu spajanja prema ΔFosB – što je ključni element u istom putu.	Novi (životinjski, mehanički)

Tier 3 — Geni sistema neurotransmitera, gornjeg nivoa.

Ovo su stvarni rezultati istraživanja genetskih povezanosti kod ljudi – ali studije koje su ih proizvele mjerile su težinu zavisnosti, rizik od recidiva ili nivo kateholamina, a ne sam ΔFosB. Veza sa ΔFosB specifično je razumna pretpostavka koja se zasniva na stvarnim podacima, a ne direktan nalaz. Pročitajte kolonu "navedena veza" sa odgovarajućom dozom skepticizma:

Gen / Varijanta	Funkcija.	Navedena veza s ΔFosB.	Dokumentacija — Pažljivo pročitajte.
DRD1 (receptors dopamina D1) polimorfizmi.	D1 signalizacija pokreće kaskadu transkripcije PKA/CREB koja inicira transkripciju gena FOSB.	Varijante s većom signalizacijskom snagom se predlažu da povećaju osnovnu transkripcijsku aktivnost, što dovodi do veće količine supstrata u akumulacijski put.	EMERGENTNO — vjerovatna uzročno-posljedična veza, ali se ne mjeri direktno u odnosu na nivoe ΔFosB kod ljudi.
CHRNB2 rs2072661	Varijanta 3' UTR u genu za podjedinicu nikotinskog receptora, koja je u studijama na ljudima povezana sa ozbiljnošću zavisnosti od nikotina i rizikom od recidiva.	Predloženo je modulirati holinergični utjecaj na oslobađanje dopamina u mezolimbnom sustavu, što bi neizravno utjecalo na sintezu ΔFosB.	VAŽNO – citirane studije na ljudima mjerile su težinu zavisnosti i rizik od recidiva, a ne sam ΔFosB; veza sa ΔFosB je zaključak, a ne mjerenje.
DBH rs1541333	Varijanta u enzimu dopamin beta-hidroksilaze, koji pretvara dopamin u norepinefrin.	Predloženo je pomicanje ravnoteže dopamina/norepinefrina u nagradnim putevima, što bi uticalo na prag za indukciju ΔFosB.	VAŽNO – isto upozorenje: osnovna studija je mjerila nivo katekolamina i fenotip zavisnosti, a ne direktno ΔFosB.

Tier 4 — Standardni komercijalni panel za analizu gena.

Ovo su geni koje će testiranje DNK za potrošače (podaci u sirokom formatu, kao kod 23andMe, ili panel koji se spominje drugdje u kompilaciji Recovery Kernel) realno prikazati. Nijedan od njih nije blizu mehanizma – oni su jednom, ponekad dvaput, udaljeni od bilo čega što izravno utječe na ΔFosB.

Gen.	Šta zapravo radi.	Link do uklanjanja ΔFosB.
COMT	Razgrađuje dopamin/norepinefrin, uglavnom u prefrontalnom korteksu. Val/Val = brza eliminacija; Met/Met = sporija eliminacija.	Bez direktnih podataka. Moguća posredna veza putem kontrasta dopaminskog signala. [ISKUSTVO AUTORA/SISTEMA]
MTHFR	Regulira metabolizam folata i metilacijsku sposobnost u cijelom tijelu.	Nema dokazanih veza sa degradacijom ΔFosB specifično. [NIJE USPOSTAVLJENO]
OPRM1 (A118G)	Mijenja afinitet vezivanja za mu-opioidni receptor.	Direktno uzrokuje jačinu indukcije povezane sa opioidima; ne mjeri se u odnosu na uklanjanje ΔFosB. [NOVO]
GABRA2	GABA-A receptorska podjedinica; povezana s rizikom ovisnosti o alkoholu.	Pravděpodobný uzvišenik koji doprinosi dopaminergičkoj inhibiciji uzrokovanoj alkoholom. [NOVO]
FAAH (C385A)	Razgrađuje anandamid; alel A povećava osnovni ton endokanabinoidnog sistema.	Mogući, iako posredni, faktor koji utiče na osjetljivost na nagradu povezanu s konzumiranjem kanabisa. [NOVOISTRAŽIVANO]
MAOA	Razgrađuje dopamin, serotonin i norepinefrin.	Mogući posredni doprinos putem brzine uklanjanja monoamina. [ISKUSTVO AUTORA/SISTEMA]
SLC6A4 (5-HTTLPR)	Gen serotoninskog transportera; povezan sa reaktivnošću na stres u mnogim studijama.	Nema dokaza koji povezuju ovaj gen sa dinamikom ΔFosB. [NIJE USPOSTAVLJENO]
ALDH2	Metabolizira acetaldehid, koji nastaje razgradnjom alkohola; neaktivna varijanta uzrokuje crvenilo lica.	Utječe na način konzumacije alkohola, a ne na sam ΔFosB. [ISKUSTVO AUTORA/SISTEMA, indirektno]
CYP2D6, CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2, CYP2C9, CYP2B6	Enzimi jetre koji uklanjaju molekulu osnovnog lijeka iz krvotoka.	Odredite koliko brzo lijek napušta tijelo, a ne koliko brzo ΔFosB napušta mozak. Uzmite u obzir samo indirektne efekte povezanih faktora. [ISKUSTVO AUTORA/SISTEMA, indirektno]
HNMT	Metabolizira histamin.	Nema pouzdane veze sa ΔFosB ili nagradnim putevima. [NIJE DOKAZANO]

Niti jedan komercijalni test danas ne može predvidjeti koliko će tjedana biti potrebno da se kod jedne određene osobe očisti bazen ΔFosB – to je tačno. Ali to je izjava o tome šta postoji na tržištu, a ne granica onoga što je moguće. Kompozitni protokol koji kombinuje ciljano resekvenciranje FOSB i njegovih modifikatora drugog nivoa (CK2, PCBP1, SMAD3, ACVR1B), podatke o metilaciji cijelog genoma i longitudinalno praćenje biomarkera tokom perioda nadzirane apstinencije, u principu, mogao bi istraživačkom timu omogućiti da se značajno približi personaliziranoj procjeni vremena uklanjanja. Niko još nije objavio niti komercijalno validirao takav kompozitni proces – on zahtijeva nekoliko različitih sistema testiranja. Raditi zajedno i koristiti longitudinalni dizajn, a ne samo jedan komplet. To je problem resursa i

validacije, a ne zakon prirode. Osoba koja ima odgovarajuću opremu, finansiranje i upornost mogla bi to izgradi.

7. Testiranje DNA i epigenetsko testiranje — Šta možete zaista dobiti danas.

Standardna genotipizacija (SNP nizovi).

Genotipizacija sirovih podataka za potrošače (vrsta koja je osnova za izvještaje poput onih koje nudi 23andMe, ili panel koji se koristi u ovom priručniku) čita fiksni skup poznatih pozicija jedne nukleotide u cijelom genomu – uključujući gene treće i četvrte razine u tablicama gore. Ne sekvencira gen FOSB u dovoljnoj dubini da bi se pronašli rijetki ili novi varijanti, i ne može otkriti inženjerske mutacije prve razine, koje prirodno ne postoje kod ljudi. Korisno je za gene koje pokriva; nikada nije bilo dizajnirano da odgovori na ovo specifično pitanje.

Whole-Genome Bisulfite Sequencing (WGBS)

[NASTAJUĆI] u primeni na ovo konkretno pitanje.

WGBS je metoda sekvencioniranja koja mapira metilaciju DNA-e – sloj epigenetskih oznaka – preko cijelog genoma, a ne samo da čita fiksne genetske varijante. Verzije s većom rezolucijom (često prodavane kao "WGBS 30x", što se odnosi na 30-putnu prosječnu pokrivenost sekvencioniranjem) pružaju gušću i pouzdaniju mapu metilacije. Sequencing.com trenutno nudi proizvod WGBS-30x kao jedan od najjeftinijih načina za dobivanje podataka o genomskoj metilaciji za potrošače, a ne putem akademske laboratorije.

Šta vam to može pouzdano reći: obrasci metilacije su osnova istraživanja "epigenetskog sata" (procjene biološke starosti iz DNK u krvi), a kronična izloženost supstancama je povezana sa detektibilnim promjenama metilacije u studijama koje koriste uzorke iz krvi. Šta vam to trenutno ne može reći: ne postoji validan, objavljen bio-mark koji čita specifično stanje hromatina ΔFosB — preoblikovanje HDAC1/BRG1 opisano u odjeljku 4 — iz uzorka krvi ili pljuvačke. To preoblikovanje se dešava u neuronima nucleus accumbens, koji nisu dostupni za testiranje kod živog čovjeka. Rezultat WGBS danas vam daje stvarne, zanimljive podatke o globalnoj metilaciji genoma; trenutno se to ne može pretvoriti u lični rezultati uklanjanja ΔFosB, bez obzira koliko su sirovi podaci dobri.

> WGBS je vrijedan kao sirovi podatak za nekoga tko želi izgraditi dugoročnu, dinamičnu sliku svoje vlastite biologije, i to je zapravo jedan od jeftinijih načina da se to postigne. Samo nemojte očekivati da će današnji izvještaj dati broj "tjedana do nestanka vašeg ΔFosB". Taj sloj interpretacije još ne postoji, za nikoga, ni po kojoj cijeni.

8. Korištenje više vrsta droga i najteži povratak u normalno stanje.

[ISKUSTVO AUTORA/SISTEMA] uz podršku mehanističkih i kliničkih podataka o ishodima.

Osobe koje se oporavljaju od upotrebe više supstanci dosljedno prijavljuju najsporiji i najteži povratak na normalno stanje u odnosu na sve ostale u okviru programa Recovery Kernel, a postoji i vjerodostojni molekularni razlog koji se poklapa s dobro dokumentiranim kliničkim razlogom.

- Konvergentna indukcija. Gotovo svaka supstanca u tabeli u odeljku 2 doprinosi akumulaciji ΔFosB putem istog zajedničkog puta — dopaminskog signaliranja u

nucleus accumbens — iako do tamo stižu putem različitih receptora (blokada DAT, aktivacija mu-opioidnih receptora, potencijacija GABA-A receptora, itd.). Korišćenje nekoliko od njih u istom periodu ne stvara odvojene, paralelne rezerve ΔFosB; već pokreće istu akumulirajuću rezervu iz više pravaca istovremeno, što bi, verovatno, moglo povećati akumulaciju brže i više nego što bi bilo koja pojedinačna supstanca sama po sebi.

- Nakupljena remodelacija hromatina. Različite supstance ne moraju nužno utjecati na iste ciljne gene nizvodno od ΔFosB. Stimulansi, opioidi i alkohol imaju svoje vlastite dokumentirane nizvodne signale u literaturi o ovisnosti. Polidrugiranje vjerojatno znači širi utjecaj remodelacije hromatina (Odjeljak 4) na više gena i mreža, što je veći strukturalni problem koji treba riješiti, a ne samo veća doza istog problema.
- Dokumentirani klinički ishodi. Bez obzira na molekularni mehanizam, upotreba više supstanci je dosljedno povezana s lošijom zadržanošću u terapiji, višim stopama recidiva i složenijom medicinskom dekompenzacijom tijekom apstinencije u odnosu na upotrebu samo jedne supstance, što je potvrđeno u kliničkoj literaturi. Ovaj dio je na čvršćoj osnovi od mehanizma specifičnog za ΔFosB – to je dobro utvrđen rezultat, bez obzira na to koji je točni molekularni doprinos.

Ništa od toga ne znači da je oporavak od upotrebe više vrsta droga izgubljena stvar – okvir Recovery Kernel postoji upravo za teške slučajeve. To znači da se vremenski okviri prilagođeni za jednu supstancu (uključujući one u odjeljku 3) treba čitati kao minimum, a ne kao maksimum, za nekoga čija upotreba uključuje više od jedne vrste droga.

Studija slučaja — "Sveto trojstvo" za kemseks (metamfetamin, katinoni, GHB)

"Chemsex" upotreba droga – najčešće metamfetamin, katinon poput mefedrona ("cat"), i GHB/GBL, a ponekad uz dodatak MDMA ili ketamina – dosljedno je opisana od strane osoba koje je koriste i od strane službi za rehabilitaciju kao nešto od čega je izuzetno teško odustati. Molekularni opis u ovom vodiču objašnjava značajan dio zašto je to tako, iako ne cijeli.

Droga.	Indukcija FosB (iz odjeljka 2)	Uloga u Trojedinstvu.
Metamfetamin.	Vrlo visoko.	Najjači pojedinačni dopaminergički faktor u kombinaciji je reverzibilna inhibicija transportera dopamina (DAT) i noradrenalina (NET), što rezultira direktnim oslobađanjem dopamina, a ne samo blokadom reapsorpcije.
Mefedron / katinoni ("cat")	Visoko.	Kratak period djelovanja zahtijeva često ponavljanje doze tokom sesije, što je sam po sebi glavni faktor koji doprinosi indukciji.
GHB / GBL	Niska – Umjerena	Mali doprinos ΔFosB sam po sebi — njegova važnost za ovu kombinaciju je zasebna, fizička ovisnost (vidi upozorenje u nastavku), a ne dio nagradnog sistema.

Individuelno, samo dva od tri lijeka su snažni pokretači ΔFosB. Ono što čini kombinaciju nesrazmerno teškom nije to što svaki komponent maksimalizuje isti mehanizam – već to što se nekoliko različitih faktora akumulacije, o kojima je rečeno ranije u ovom vodiču, akumuliraju istovremeno.

- Konvergentna dopaminergička indukcija (odjeljak 8) — met i mefedron utiču na preklapajuće dopaminergičke puteve istovremeno, a ne sekvencijalno.

[USTALJENO] Sama spolna aktivnost je nezavisni induktor ΔFosB, a ne samo pozadina za ponašanje. Studije na životinjama (Pitchers et al., 2010, od iste istraživačke grupe koja je uspostavila osnovni mehanizam ΔFosB) otkrile su da samo seksualno iskustvo dovodi do

akumulacije ΔFosB u nucleus accumbens, VTA i prefrontalnom korteksu – i, što je posebno važno, da seksualno iskustvo povećava osjetljivost životinja na nagradu koju pruža amfetamin. Ta dva pojačivača nisu samo prisutna istovremeno; postoji direktan dokaz da oni međusobno pojačavaju svoj učinak na isti molekularni put.

- Struktura sesija uklanja jedan zaštitni faktor na koji ovaj vodič stalno upozorava. Sesije kemseks-a često traju mnogo sati ili čak nekoliko dana, s ponovljenim doziranjem i minimalnim snom - a odjeljak 12 već upozorava da je poremećaj sna mogući faktor koji utječe na proces eliminacije. Strukturalno, ovo je blizu najgorem mogućem kombiniranju faktora rizika opisanih u ovom vodiču, koji se događaju istovremeno i ponavljaju se.

GHB/GBL predstavlja poseban i ozbiljan rizik koji nema veze s ΔFosB: zavisnost se može razviti unutar nekoliko nedjelja redovite upotrebe, a apstinencijska kriza prolazi kroz isti GABA mehanizam kao alkohol i benzodiazepini. Može uzrokovati delirij, napadaje i komplikacije dovoljno ozbiljne da zahtijevaju intenzivnu njegu. Prekid redovite upotrebe GHB/GBL naglo i bez medicinskog nadzora je opasan. Ovo je ista kategorija upozorenja s kojom počinje vodič o alkoholu – shvatite to vrlo ozbiljno.

Što se tiče ishoda: klinička literatura o upotrebi metamfetamina u vezi sa "chemsexom" nezavisno dokumentira značajno povećane stope depresije, anksioznosti, PTSP-a i psihoze u odnosu na opštu populaciju, a te se stope pogoršavaju s povećanjem težine zavisnosti. Studije tretmana GHB/GBL posebno ukazuju da je upotreba više supstanci i intenzivnija upotreba prediktor lošeg pridržavanja tretmanu. To je u skladu, ali ne objašnjava u potpunosti, mehanizam ΔFosB koji je opisan u ovom vodiču – dio toga su nezavisni podaci o psihijatrijskim stanjima i ishodima tretmana.

10. Pauze u korišćenju droga, "resetovanje" i zašto se povratak u zavisnost događa brže.

Ovo je jedan od najvažnijih dijelova ovog vodiča, jer objašnjava nešto što gotovo svi u oporavku dožive, a vrlo malo ljudi im je to ikada objasnilo: namjerni prekid – "pauza u toleranciji", "suhi mjesec", pokušaj "resetiranja" – nakon čega se osoba vrati uzimanju, a zavisnost se gotovo odmah vrati na punu snagu. Ne postepeno, tokom sedmica, kao prvi put. Vraća se brzo, kao da nije prošlo vrijeme.

[VJERODOBNO] (temelji se na mehanizmu hromatina uspostavljenom u odjeljku 4 i primijenjen je na ponovno aktiviranje - dobro poznati paradigram u istraživanju relapsa kod životinja).

Evo zašto se to događa, jednostavnim jezikom: pauza zaista omogućuje da se protein ΔFosB sam razgrađuje – taj dio resetiranja je stvaran, i to je dio koji vremenska os u 3. odjeljku opisuje. Ali, 4. odjeljak opisuje nešto što protein ostavlja iza sebe kada se razgrađuje: hromatin koji je preuređen na određenim genima (represiran kod c-fos putem HDAC1, otvoren kod CDK5/GluA2/ARC putem BRG1), i fizički povećana gustoća dendritnih spina na neuronima nagradnog sustava koji su uključeni. Ništa od toga se ne vraća na isti način kao što se protein razgrađuje. Kolo nije vraćeno u svoju pre-zavisnu strukturu samo zato što se protein ΔFosB razgrađuje. sama je prošla provjeru – radi se o spremnom krugu koji se trenutno nalazi u privremenom stanju mirovanja.

Kada se upotreba droga nastavi, ona ne indukuje ΔFosB u "naivnom" krugu na isti način kao prvi put. Umjesto toga, ona re-indukuje ΔFosB na krugu koji već ima gustinu dendritičnih spina, ekspresiju receptora i dostupnost hromatina, što je "mašinerija" koja je jednom izgrađena i nikada u potpunosti rastavljena. Ponovno izgrađivanje stabilnog, akumuliranog bazena ΔFosB na "pripremljenom" krugu vjerovatno zahtijeva mnogo manje ponovljene

ekspozicije nego što je bilo potrebno za prvi put, jer je većina "radova" koji se odvijaju "nizvodno" već obavljena. Ovo je u skladu sa klasičnim "drug-primed reinstatement" (paradigmom ponovnog uspostavljanja) u istraživanju relapsa kod životinja, gdje se... Jedna re-ekspozicija nakon apstinencije vraća ponašanje usmjereno na traženje droge mnogo brže nego što je originalno bilo usvojeno - i to je najlogičnije biološko objašnjenje za uobičajeno iskustvo "jednostavno sam se odmah vratio tome, na istoj razini, i nisam mogao objasniti zašto se to vratilo tako brzo".

Praktična implikacija nije da su pauze beskorisne – smanjeno vrijeme izloženosti i dalje je važno, i svako smanjenje ukupne akumulirane količine ΔFosB je stvarni, fizički napredak. Implikacija je da pauza ne bi trebala biti planirana ili se na nju oslanjati kao na reset na nulu. Krug pamti znatno više od proteina, i nastavak upotrebe nakon pauze biološki je bliži nastavku priče nego početku nove.

11. Celularna senescencija i neuroinflamacija.

[NOVI PODATCI] (animal models; područje koje je novo i manje razvijeno od dijelova 1–4)

Uloga FosB-a se proteže izvan ovisnosti i obuhvaća starenje ćelija i biologiju stresa. Kao dio kompleksa transkripcijskog faktora AP-1 (glavno u paru s JunD-om), on učestvuje u putevima koji su povezani sa ćelijskom senescencijom – stanjem u kojem ćelija prestane da se deli i preuzme izraziti, često inflamatorni, funkcionalni profil.

- U neuronima koji više ne prolaze kroz mitozu i ne mogu se dijeliti, kronični stres ili ekscitotoksičnost mogu dovesti ćelije u stanje poznato kao stresom izazvana prerana senescencija (SIPS). Sustained aktivnost ΔFosB, zajedno sa srodnim faktorom (EGR3), povezana je sa povećanom ekspresijom gena za odgovor na oštećenje DNA (GADD45B/G) i p21 (CDKN1A), što u ovom kontekstu može ometati sinaptičku plastičnost i smanjiti neurogenezu u hipokampusu.
- U nenervnim ćelijama – astrocitima i mikroglialnim ćelijama – trajna aktivnost AP-1 povezana je sa Senescencijskim Sekretornim Fenotipom (SASP): senescentne glialne ćelije luče inflamatorne signalne molekule koje mogu širiti niskogradnu neuroinflamaciju na susjedne ćelije. Kronično povećanje hormona stresa (CRF, glukokortikoidi) vjerovatno dodatno doprinosi ovom ciklusu.
- Odnosi nisu jednako štetni – kontekst i regija mozga su važni. U hipotalamusu, povećana ekspresija ΔFosB-a povezana je s zaštitnim metaboličkim efektima kod životinjskih modela starenja (bolja tolerancija glukoze, manji dobitak na težini povezan sa starenjem). U nekim studijama na modelima epilepsije i Alzheimerove bolesti, akumulacija ΔFosB-a u hipokampusu čini se da ograničava gubitak stanica uzrokovan eksitotoksičnošću, čak i dok oštećuje neke funkcije pamćenja – što predstavlja pravi kompromis, a ne jednostavno negativan učinak.

Ovaj odjeljak je uključen radi potpunosti i jer je riječ o aktivnom području istraživanja istog molekula – ne zato što mijenja nešto u odjeljcima o vremenskom okviru oporavka gore. To je novija, manje utvrđena istraživanja u odnosu na mehanizme ovisnosti u odjeljcima 1 i 4.

12. Šta zaista pomaže – poduprano istom literaturom.

- Održana apstinencija – najveći faktor utjecaja i jedina stvar koja usporava akumulaciju supstanci brže nego što se one mogu razgraditi.

[USTALJENO] Voljna vježba također indukuje promjene u proteinu ΔFosB u nucleus accumbensu – putem drugačijeg puta nego droge zlostavljanja, puta koji je kod životinja povezan sa otpornošću i smanjenom potragom za drogama, a ne sa maladaptivnim putem. Isti protein, indukovan na drugačiji način, može djelovati protiv navike umjesto da je potiče.

- San – proteozomalna eliminacija u velikoj mjeri ovisi o adekvatnom snu; kronična restrikcija sna može usporavati normalizaciju (što nije dokazano).
- Smanjenje stresa – hronični stres samostalno povećava akumulaciju ΔFosB putem HPA osi, što se dodaje akumulaciji izazvanoj supstancama.
- Vrijeme – bez romantiziranja: faza strukturalne stabilnosti, opisana u odjeljcima 3 i 4, traje sedmicama do mjeseci, a ne danima. Očekivanje da će dvosedmični vremenski okvir biti cijela priča stvara nepotreban okidač za povratak uzimanju kada se kasnije, iz čistih bioloških razloga, pojave želje – a prema odjeljku 10, nastavak upotrebe u tom trenutku aktivira "pripremljene", a ne "naivne" neuralne mreže.

Završna napomena.

ΔFosB objašnjava, mehanički, zašto navika može nastaviti utjecati na nekoga dugo nakon što su razlozi za prestanak potpuno jasni – i zašto pauza, bez obzira koliko iskrena, nije isto što i povratak unatrag. To nije cijela slika, trenutno se ne može testirati kod živog čovjeka s preciznošću koju ljudi žele, i niti jedan test na tržištu danas ne može dati osobnim datum "čistoće". Koristite ga onako kako ostatak okvira *Recovery Kernel* traži da koristite svaki pojedinačni dio biologije – kao jedan iskreni, u razvoju, sloj u većoj slici, a ne kao presuda.

Dodatna literatura u ovoj seriji: Kako se oporaviti od alkohola, Kako se oporaviti od kokaina, Kako se oporaviti od crack kokaina i Kompletan priručnik (Volumen III – Bihevioralne zavisnosti i farmakološke opasnosti i Volumen I – Krizna intervencija i biološki temelj).